Aus dem Rigshospital in Kopenhagen

Zur Frage des Lipoid-, Gesamtphosphatid- und Lecithingehalts des Plasmas bei multipler Sklerose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

ELLEN CALVARY

aus

Hamburg

(Deutschland)

STETTEN/BASEL 1937

BUCHDRUCKEREI KARL SCHAHL

Genehmigt

von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

auf Antrag von Herrn Professor Dr. R. BING

Tag der Promotion: 12. Juli 1937

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546701_0149

Die multiple Sklerose ist eine Erkrankung des Zentralnervensystems, die mit einem herdförmigen Zerfall der aus Myelin, einem Gemisch von Lipoiden, bestehenden Markscheiden einhergeht. Zum Problem des Lipoidstoffwechsels bei der multiplen Sklerose seien die bis jetzt hierüber bestehenden Untersuchungen und Theorien angeführt.

Marburg (1) stellte im Jahre 1906 die Hypothese auf, daß als Ursache der Demyelinisation bei der multiplen Sklerose ein auf die Lipoide einwirkendes Ferment im Blut vorhanden sein könnte.

1930 fand *Brickner* (2), daß die in vitro am Rückenmark von Ratten durch Plasma von Patienten mit multipler Sklerose verursachte Myelinolyse weit stärker sei als unter gleichen Bedingungen durch normales Plasma. Als Ursache hierfür nimmt *Brickner* ein myelinolytisch wirkendes Agens im Blut der Multiplesklerosekranken an. *Weil* (3) fand im Urin dieser Kranken ein Toxin, welches in vitro ebenfalls eine Myelinzerstörung im Rückenmark von Ratten hervorrufe.

In einer zweiten Untersuchung fand *Brickner* (4) im Blut bei multipler Sklerose eine Lipase, deren Eigenschaften von der normalerweise im Blut vorkommenden abweichen, und nahm an, daß diese wahrscheinlich identisch sei mit dem früher gefundenen myelinolytischen Agens. Der Nachweis dieser Lipase wurde geführt durch die titrimetrische Feststellung einer Vermehrung der Säureproduktion im Plasma und Serum bei multipler Sklerose und nach deren Einwirkung auf eine Lecithinemulsion unter verschiedenen Bedingungen. Durch diese Versuche wurde auch nachgewiesen, daß es sich nicht um die normale Lipasewirkung auf die im Blut, bei multipler Sklerose infolge der Demyelinisation vielleicht vermehrt vorhandenen, Lipoide handeln könne.

Durch eine dritte Untersuchung von *Brickner* (5) wurde bestätigt, daß das Blut bei multipler Sklerose eine anormale lipolytische, wahrscheinlich lipasische Aktivität besitze. Dieses wurde

gefolgert aus dem andersartigen Verhalten der Multipleskieroseseren, verglichen mit Kontrollseren von Gesunden und von anderen Nervenkrankheiten. Die Untersuchungen erfolgten nach der Methode von *Falk*, indem der, nach der Einwirkung der Seren auf verschiedene Ester entstandene Säuregrad durch Titration festgestellt wurde.

Die neuesten Untersuchungen von *Brickner, Watters, Wexler* u. *Soltz* (6) führten zum Nachweis einer Esterase im Serum bei multipler Sklerose. Die Esterasewerte wurden bestimmt durch den Grad der Zerlegung von Methylbutyrat in Fettsäuren. Die gefundenen Esterasewerte sind nicht spezifisch für die multiple Sklerose, aber es zeigte sich, daß diese im aktiven Stadium der multiplen Sklerose niedrig, im inaktiven dagegen hoch sind, wahrscheinlich am höchsten bei beginnender Inaktivität. Es wird angenommen, daß der hohen Esterasewirkung eine Bedeutung für die Wiederherstellung des zerstörten Myelins, und damit für die Heilung zukommen könnte, ohne daß ausgeschlossen werden kann, daß es sich nur um ein Beiprodukt des Wiederherstellungsprozesses handelt.

Weil und *Cleveland* (7) untersuchten den Gehalt an anorganischem Phosphor im Serum bei multipler Sklerose und fanden in 40 % der Fälle weniger als 3,3 mg% , in 65 % der Fälle weniger als 3,5 mg% . Dieser Befund entsprach nicht dem von den Autoren erwarteten, nämlich einer Vermehrung des Phosphorgehalts bei einer Erkrankung, die, wie die multiple Sklerose, mit einem plötzlichen Abbau von Nervensubstanz verbunden ist. Zur Erklärung werden folgende Möglichkeiten angeführt: Einwirkung der langen Dauer der Erkrankung und diätetischer Faktoren auf den Stoffwechsel. Andererseits kann die Zunahme der Lipase und die Abnahme des Phosphors auch eine sekundäre Manifestation einer primären Erkrankung anderer Organe des Körpers sein, z. B. der Leber oder des Zentralnervensystems mit einer Störung des nervösen Überwachungsmechanismus des Stoffwechsels.

Crandall und *Cherry* (8) konnten in 78 % der Fälle von multipler Sklerose im Blut eine Lipase nachweisen, die die Eigenschaft hat, Olivenöl zu spalten. Dieselbe Lipase fand sich aber auch in 80 % der Fälle von Lebererkrankungen und 7,6 % anderer Erkrankungen. Ebenfalls wurden erhöhte Diastasewerte in 47 % der Fälle von multipler Sklerose, 75 % von Lebererkrankungen

und 8,3 % der Kontrollen gefunden. Die Werte einer auf Äthylbutyrat wirkenden Blutesterase zeigten keine deutlichen Abweichungen. Aus diesen Befunden wird geschlossen, daß bei der multiplen Sklerose eine Leberschädigung vorhanden sei. *Weil* und *Crandall* (9) erzeugten bei Versuchstieren eine experimentelle Leberschädigung und wiesen im Serum dieser Tiere toxische Stoffe nach, die in vitro eine zerstörende Wirkung auf das Rückenmark von Ratten ausübten. Da diese Stoffe hitzebeständig sind, kann es sich nicht um Fermente, speziell nicht um eine Lipase handeln. Auch im Gehirn der Versuchstiere wurden Veränderungen, unter anderem Entmarkungsherde gefunden.

Laignel-Lavastine und *Koressios* (10) stellten eine fast konstante Vermehrung der Phosphorlipoide im Serum von Kranken mit multipler Sklerose fest, vor allem bei den progressiven Fällen *). Die Autoren meinen, daß diese Vermehrung, die man bei anderen Erkrankungen nicht beobachtet, in Beziehung steht zu den nervösen Störungen, die man bei diesen Kranken findet.

Weinberg (11) behandelte Multiplesklerosekranke mit intraspinalen Lecithineinspritzungen. 9 von 10 Fällen zeigten daraufhin eine Besserung. *Weinberg* glaubt, daß die multiple Sklerose verursacht wird durch die Unfähigkeit der Myelinhüllen zu der normalen, wegen der Abnutzung erforderlichen Regeneration, da das hierfür notwendige Lipoid durch eine Lipase oder ein Toxin zerstört wird, und erklärt die Erfolge seiner Behandlung damit, daß das eingespritzte Lecithin dieses Toxin neutralisiert und dadurch wieder eine normale Regeneration ermöglicht wird.

Zum Schluß soll noch eine von *Weil* (3) geäußerte Vermutung angeführt werden, daß bei der multiplen Sklerose eine Erkrankung der Glia den Wiederaufbau des immer wechselnden Lipoidmaterials der Myelinhüllen stören könnte, wenn man nach der Theorie von *Del Rio Hortega* annimmt, daß die Oligodendroglia verantwortlich ist für diese Stoffwechselregulation.

Um weitere Aufschlüsse über das Verhalten der Lipoide bei der multiplen Sklerose zu

*) Da die Phosphorlipoide aus dem Phosphorgehalt des Alkohol-Ätherextraktes, in welchem, im Unterschied zum Petrol-Äther, außer dem Lipoidphosphor auch der übrige organische und anorganische Phosphor des Serums enthalten ist, berechnet wurden, können diese Resultate nicht mit den vorliegenden verglichen werden.

erhalten, wurde eine entsprechende Untersuchung des Plasmas vorgenommen.

Untersucht wurden 20 Blutproben, die von Patienten mit folgenden Diagnosen stammten: Multiple Sklerose*): 16 Fälle; Encephalomyelitis disseminata: 2 Fälle; Encephalitis chronica und Diplegia spastica infantilis je 1 Fall. Die beiden letztgenannten waren zum Vergleich herangezogen worden.

Bei den zuerst untersuchten 10 Fällen wurde der Gehalt des Plasmas an Lipoiden, Gesamtphosphatiden und Lecithin bestimmt. Die Untersuchungen des Plasmas der restlichen 10 Fälle beschränkten sich auf den Lecithingehalt.

Die Bestimmung der Lipoide**) und Gesamtphosphatide erfolgte nach der von *Kirk, Page* und *van Slyke* (12) angegebenen gasometrischen Mikromethode, die Lecithinbestimmung nach der Mikromethode von *Kirk* (13). Da die ausführlichen Beschreibungen und theoretischen Begründungen in den angeführten Arbeiten enthalten sind, sollen zur näheren Erläuterung der vorliegenden Ergebnisse nur der Untersuchungsgang und die von der Originalmethode vorgenommenen Abweichungen beschrieben werden.

Etwa 20 ccm Blut wurden am Morgen dem noch nüchternen Patienten durch Venenpunktion entnommen und zur Verhinderung der Gerinnung mit Heparin versetzt. Es wurde so schnell wie möglich, spätestens eine Stunde nach der Entnahme, zentrifugiert und unmittelbar darauf das Plasma abpipettiert. In einem Teil der Fälle wurde das Plasma im Eisschrank aufbewahrt, jedoch nie länger als $1\frac{1}{2}$ Stunden. Sonst wurde das Plasma anschließend weiterverarbeitet, indem es mit kochendem Alkohol-Äther extrahiert wurde. — Es ist nicht anzunehmen, daß in der Zeit zwischen Blutentnahme und Extraktion eine bedeutendere Lipolyse stattgefunden haben konnte. — Der Alkohol-Ätherextrakt wurde zum Volumen aufgefüllt, filtriert, und das Filtrat bei einer 60 Grad nicht überschreitenden Temperatur eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroläther gelöst, die unlöslichen Bestandteile mittels Filtration durch ein Porzellanfilter ausgeschieden. Die Phosphatide wurden aus der Petrolätherlösung gefällt, nach der *Bloor*schen Methode (14), mit Aceton und Magnesiumchlorid. Der Niederschlag wurde in feuchtem Äther gelöst, und die nach Zentrifugieren klare Flüssigkeit in eine Meßflasche überführt. Der verbliebene Rückstand wurde in heißem 95 %igem Alkohol gelöst und quantitativ in ein Verbrennungsglas überführt. Die Mengenbestimmung der Lipoide und Phosphatide erfolgte nach Abdampfen des Lösungsmittels durch die Bestimmung ihres Kohlen-

*) Bezw. Sclerosis disseminata oder Sclérose en plaques.

**) Lipoide, gleich Summe der Fette und fettähnlichen Substanzen.

stoffgehalts nach der von *van Slyke*, *Page* und *Kirk* angegebenen gasometrischen Mikroverbrennungsmethode (15) mittels des *van Slyke*'schen Apparats. Auf diese Weise wurden die Lipoide bestimmt aus dem Rückstand eines bestimmten Teils der Petrolätherlösung, die Phosphatide aus dem Rückstand eines bestimmten Teils der Ätherlösung und dem Rückstand der gesamten Alkohollösung. Für die Kohlenstoffbestimmung der Lipoide und der ätherlöslichen Phosphatidfraktion wurden zur Erreichung einer größeren Genauigkeit doppelte Verbrennungsanalysen gemacht, während von der alkohollöslichen Phosphatidfraktion nur eine Verbrennungsanalyse ausgeführt werden konnte, da es nicht gelingt, von dieser eine homogene Lösung herzustellen.

Für die Untersuchungen wurden benutzt: 4 ccm Plasma (bei Fall 1 u. 2 6 ccm), die in 100 ccm Alkohol-Äther extrahiert wurden. Die Menge des erhaltenen Filtrats schwankte zwischen 84 ccm und 88 ccm. Der nach Abdampfen des Alkohol-Äthers verbliebene Rückstand wurde in 100 ccm Petroläther gelöst. Zur Fällung der Phosphatide wurden 40 ccm Petrolätherlösung, die durch Eindampfen auf 4 ccm eingeengt waren, benutzt. Die ätherlösliche Phosphatidfraktion wurde in 20 ccm feuchtem Äther gelöst. Zur Verbrennung wurde der Rückstand von 2 ccm Petrolätherlösung, 2 ccm Ätherlösung und der Rückstand der gesamten Alkohollösung benutzt.

Alle Mengen wurden groß genug gewählt, wie es zur Erreichung einer guten Genauigkeit für die einzelnen Methoden erforderlich ist.

Zur Berechnung dienten die folgenden Gleichungen:

Lipoide = Kohlenstoffgehalt $\times$ 1,3

Phosphatide = ätherlösliche Phosphatidfraktion + alkohollösliche Phosphatidfraktion

Ätherlösliche Phosphatidfraktion = Kohlenstoffgehalt $\times \frac{100}{66}$

Alkohollösliche Phosphatidfraktion = Kohlenstoffgehalt $\times \frac{100}{68}$

Der durchschnittliche Fehler beträgt für die Lipoidbestimmung 0,5 %, für die Phosphatidbestimmung 1 %.

Die Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die Lecithinbestimmung wurde nach der von *Kirk* angegebenen Mikromethode vorgenommen. Diese beruht auf folgendem Prinzip: Verseifung der zu untersuchenden Probe mit Bariumhydroxyd, und, nach Neutralisation, titrimetrische Bestimmung des abgespaltenen Cholins nach Fällung mit Jod mittels der Methode von *Roman* (16) *).

Als Ausgangsmaterial wurde die ätherlösliche Phosphatidfraktion benutzt, da Lecithin in feuchtem Äther quantitativ löslich ist, während Sphingomyelin praktisch unlöslich in Äther ist (*Kirk*). Eine Trennung von

---

*) Abweichend von der ursprünglichen Methode wurde die mit der Jodlösung versetzte auf Cholin zu untersuchende Flüssigkeit nach dem Zentrifugieren durch ein feines Porzellanfilter filtriert. Diese Maßnahme, die von *Roman* nur zur Bestimmung von größeren Cholinmengen angegeben worden ist, hatte sich jedoch nach Untersuchungen von *Kirk* auch für kleine Cholinmengen als notwendig erwiesen.

Lecithin und Carnithin vorzunehmen, ist bisher noch nicht möglich, da Carnithin in einer Ätherlösung von Lecithin leicht löslich ist (*Maclean* und *Maclean*) (17). Cholin selbst ist in der Ätherlösung nicht vorhanden, da es schon während der Präparation infolge seiner Unlöslichkeit in Petroläther (*Roman*) ausgeschieden wurde.

Für die ersten 10 Analysen wurde der nach Abdampfen verbliebene Rückstand von 6 ccm Ätherlösung verseift, während für die restlichen 10 Analysen die gesamte ätherlösliche Phosphatidfraktion, die aus 40 bezw. 20 ccm Petrolätherlösung gewonnen war, benutzt wurde. Der Rückstand der Ätherlösung wurde mit 3 ccm Bariumhydroxyd $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampfbad verseift. Die verseifte Flüssigkeit nach Zusatz von einem Tropfen alkoholischer Phenolphthaleinlösung mit ca. 5 %iger Schwefelsäure neutralisiert und quantitativ in ein graduiertes Zentrifugenglas überführt durch mehrmaliges Nachwaschen mit destilliertem Wasser, bis der Inhalt des Zentrifugenglases annähernd 5 ccm betrug. Die Flüssigkeit wurde zentrifugiert, Flüssigkeits- und Niederschlagsmenge abgelesen, und 2 ccm der abpipettierten, klaren Flüssigkeit mit 0,6 ccm der von *Roman* angegebenen Jodlösung versetzt. Die Titration erfolgte mit n/200 Natriumthiosulfat mittels einer Burette, die einen tropfenweisen Zusatz von $^1/_{100}$ ccm gestattete.

Berechnung: 1 ccm Natriumthiosulfat entspricht 0,067 mg Cholin.
1 mg Cholin entspricht 6,68 mg Lecithin.

Der Fehler der Methode beträgt $\pm$ 5 %.

Von sämtlichen Cholinbestimmungen wurden Doppelanalysen vorgenommen.

Die Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 1 (Seite 7) zusammengestellt.

Lipoid-, Gesamtphosphatid- und Lecithinwerte des normalen Plasmas, siehe Tabelle 2 (Seite 8).

Der Vergleich der Lipoid-, Gesamtphosphatid- und Lecithinwerte des Plasmas bei multipler Sklerose und Encephalomyelitis disseminata mit denen des Plasmas von gesunden Menschen zeigt eine Übereinstimmung der Durchschnittswerte. Auch die in den einzelnen Fällen beobachteten Werte bewegen sich innerhalb der normalen Grenzen.

Dasselbe gilt für die Fälle von Encephalitis chronica und Diplegia spastica infantilis.

Zum Vergleich der erhaltenen Lipoid- und Gesamtphosphatidwerte des Plasmas bei multipler Sklerose mit denen des normalen Plasmas wurden die Ergebnisse von *Page, Kirk, Lewis, Thompson* und *van Slyke* (18) herangezogen, die sich auf zahlreiche Untersuchungen der Plasmalipoide von gesunden Menschen verschiedenen Alters erstrecken.

Tabelle 1

Lipoid-, Gesamtphosphatid- und Lecithingehalt des Plasmas.

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Diagnose	Lipoide mg %	Gesamtphosphatide mg %	Lecithin mg %
1	K. R.	m.	43 J.	Multiple Sklerose	573	176	14
2	J. N.	m.	49 J.	Encephalomyelitis disseminata	627	220	0,0
3	A. T.	m.	43 J.	Multiple Sklerose	701	185	0,0
4	A.O.A.	m.	41 J.	„ „	937	326	23
5	I. A.	w.	35 J.	„ „	538	154	0,0
(6	J. M.	m.	40 J.	Encephalitis chronica	706	241	0,0)
7	H. V.	m.	48 J.	Encephalomyelitis disseminata	570	186	0,0
8	N. H.	m.	44 J.	Multiple Sklerose	716	289	22
(9	W. N.	m.	40 J.	Diplegia spastica infantilis	585	253	0,0)
10	R. L.	m.	32 J.	Multiple Sklerose	653	255	0,0
Durchschnittswert (n. Ausschluß von Nr. 6 u. 9)					664	224	

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Diagnose			Lecithin mg %
11	E. F.	m.	25 J.	Multiple Sklerose			48
12	K. N.	m.	35 J.	„ „			46
13	B. L.	m.	40 J.	„ „			0,0
14	M. K.	m.	47 J.	„ „			16
15	J. P.	w.	53 J.	„ „			15
16	H. N.	w.	53 J.	„ „			7
17	J. J.	m.	41 J.	„ „			10
18	H. N.	m.	24 J.	„ „			22
19	A.C.A.	m.	35 J.	„ „			5
20	O. L.	m.	58 J.	„ „			57

Tabelle 2

Lipoid-, Gesamtphosphatid- und Lecithingehalt des normalen Plasmas*).

	Lipoide mg %	Gesamtphosphatide mg %	Lecithin mg %
Durchschnittswert	735 ± 216	181 ± 71	Von 21 Fällen: 6 Fälle 0,0 7 „ 1,5— 6,5 4 „ 14,5—18,8 2 „ 30,5—37,5 2 „ 63,5—65,0
Beobachteter Minimal- und Maximalwert	416—1413	41—392	0,0—65,0

Die Bestimmung der Lipoidwerte, aus welchen der Durchschnittswert sämtlicher Fälle errechnet wurde, erfolgte in derselben Weise, wie für die vorliegende Untersuchung angegeben, während die Werte in den einzelnen Fällen durch Summation der Werte für Gesamtphosphatide, freies Cholesterol, Cholesterolester und Neutralfett erhalten wurden. Es ergab sich, daß die auf die verschiedenen Weisen erhaltenen Werte fast identisch sind; die Durchschnittsdifferenz beträgt weniger als 1 %.

Die Gesamtphosphatide wurden durch Bestimmung des gesamten in Petroläther löslichen Phosphors nach der von *Kirk* angegebenen gasometrischen Methode berechnet, nach der Gleichung: Gesamtphosphatide = 23,5 × Lipoidphosphor. Die in dieser Weise erhaltenen Werte sind, wie von den Autoren festgestellt wurde, um 2% größer als die nach Fällung der Gesamtphosphatide aus dem Petroläther und Berechnung aus ihrem Kohlenstoffgehalt erhaltenen.

Die vorliegenden Lipoid- und Gesamtphosphatidwerte des Plasmas bei multipler Sklerose können also ohne weiteres mit den angeführten des normalen Plasmas verglichen werden.

*) Lipoide und Gesamtphosphatide nach *Page*, *Kirk*, *Lewis*, *Thompson* und *van Slyke*. Lecithin nach *Kirk*.

Zum Vergleich der Lecithinwerte wurden die Untersuchungsergebnisse über den Lecithingehalt des Plasmas von gesunden Menschen, die von *Kirk* (19) mit der von ihm ausgearbeiteten Methode erhalten wurden, herangezogen. Andere Ergebnisse aus der Literatur konnten nicht benutzt werden, da bei den zugrundeliegenden Untersuchungen keine Trennung von Lecithin und Sphingomyelin vorgenommen worden ist. Bei dem Vergleich des Lecithingehalts im Plasma von multipler Sklerose mit dem des normalen Plasmas zeigte sich außerdem als Nebenbefund, der von Interesse sein dürfte, die Schwierigkeit in der Beurteilung von erhaltenen Resultaten.

Anfänglich standen zum Vergleich nur die folgenden Untersuchungsergebnisse von 9 Normalfällen zur Verfügung:

Lecithingehalt des normalen Plasmas (9 Fälle):

6 Fälle: 0,0 mg%
1 Fall : 2,2 mg%
1 Fall : 4,2 mg%
1 Fall : 6,5 mg%

Aus diesen Resultaten schien hervorzugehen, daß der Lecithingehalt des Plasmas bei multipler Sklerose in der Mehrzahl der Fälle von dem des normalen Plasmas abweichend sei. Während im normalen Plasma in den meisten Fällen Lecithin überhaupt nicht nachzuweisen war, als höchster Wert in einem Falle 6,5 mg% gefunden wurde, wurden im Plasma bei multipler Sklerose in 10 Fällen Werte von 10 mg% bis zu 57 mg% festgestellt. 6 Fälle von multipler Sklerose und 2 Fälle von Encephalomyelitis disseminata zeigten keine Abweichungen von den im normalen Plasma gefundenen Werten, ebensowenig 2 Fälle anderer neurologischer Erkrankungen von langer Dauer: ein Fall von Encephalitis chronica und ein Fall von Diplegia spastica infantilis.

Zur Feststellung, ob ein Zusammenhang zwischen dem Lecithingehalt des Plasmas und Besonderheiten im Krankheitsbild oder Verlauf aufzufinden wäre, wurden die Fälle nach folgenden Gesichtspunkten gesondert betrachtet: Art des Krankheitsbeginns, Dauer der Erkrankung, Alter des Patienten zur Zeit der Blutentnahme, Stadium der Erkrankung, in dem die Blutentnahme vorgenommen wurde, wobei unterschieden wurde: Beginn einer Besserung, stationäres Verhalten, allmähliche Progredienz, beginnende Verschlechterung. (Da nur Fälle untersucht wurden,

die sich zur Zeit in Krankenhausbehandlung befanden, war unter diesen kein Fall im Zustand vollständiger Remission.) Auch eine Einteilung in klinisch aktive und inaktive Fälle, nach der Definition von *Brickner* (6), wurde vorgenommen. Weiterhin wurden berücksichtigt, die Schwere des Zustands zur Zeit der Blutentnahme, beurteilt nach dem Grad der Spastizität und der Zahl der bestehenden verschiedenen neurologischen Symptome.

Als Resultat ergibt sich, daß eine Besonderheit nur in der Gruppe, in der die Fälle nach der Art des Krankheitsbeginns zusammengestellt waren, zu konstatieren war. Hier zeigte sich, daß in allen Fällen, die unmittelbar im Anschluß an eine „Grippe" entstanden sind (Nr. 2, 7, 10, 13), darunter, die als Encephalomyelitis disseminata diagnostizierten (Nr. 2, 7), ebenso wie bei Gesunden und in den Vergleichsfällen, kein Lecithin im Plasma vorhanden ist. Auf die noch immer heftig umstrittene Frage einer Trennung der Encephalomyelitis disseminata von der multiplen Sklerose soll hier nicht näher eingegangen werden. Die Zahl der vorliegend untersuchten Fälle wurde allerdings als zu klein angesehen, um auf Grund dieser Befunde eine bestimmte Stellung einnehmen zu können. Außerdem zeigte sich auch in 4 Fällen von multipler Sklerose mit allmählichem Beginn (Nr. 3, 5, 16, 19) ein von dem normalen nicht abweichender Lecithingehalt zwischen 0 und 7 mg%, wobei vielleicht zu bemerken gewesen wäre, daß das Krankheitsbild von Nr. 16 kompliziert wird durch einen wahrscheinlich bestehenden Hypophysentumor, während bei Nr. 3 die Anamnese zu berücksichtigen wäre.

Unter diesen Gesichtspunkten wurden die Untersuchungsergebnisse in Tabelle 3 (Seite 11) zusammengefaßt.

Auf Grund der damaligen Ergebnisse konnte also angenommen werden, daß bei der multiplen Sklerose in der Mehrzahl der Fälle eine Lecithinvermehrung festzustellen sei.

Später standen dann 12 weitere Ergebnisse über den Lecithingehalt von normalem Plasma zum Vergleich zur Verfügung, welche zeigten, daß auch im normalen Plasma ein individuell verschieden großer Lecithingehalt gefunden wird. Ein jetzt vorgenommener Vergleich der Lecithinwerte von normalem und multiple Sklerose-Plasma zeigt eine vollkommene Übereinstimmung, und auch die früher als eventuell möglich er-

Tabelle 3

Lipoid-, Gesamtphosphatid- und Lecithingehalt des Plasmas			m. S. mit allmähl. Beginn	m. S. mit Beginn anschließend an Grippe	Encephalomyelitis disseminata	Encephalitis chronica und Diplegia spast. infant.
Lipoide und Gesamtphosphatide	Anzahl der untersuchten Fälle		5	1	2	2
	davon	innerhalb der Norm	5	1	2	2
		außerh. der Norm	0	0	0	0
Lecithin	Anzahl der untersuchten Fälle		14	2	2	2
	davon	unter 10 mg %	4	2	2	2
		über 10 mg %	10	0	0	0

schienene Verschiedenheit des Lecithingehalts im Plasma bei multipler Sklerose mit allmählichem Beginn und der, die sich an eine Grippe anschließt, erweist sich als ein reines Zufallsprodukt. Ein neuer Beweis dafür, wie vorsichtig an die Beurteilung von Ergebnissen herangegangen werden muß, um irrtümliche Schlußfolgerungen, die durch Zufälligkeiten herbeigeführt werden können, auszuschließen.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse über den Lipoid-, Phosphatid- und Lecithingehalt des Plasmas bei multipler Sklerose haben zu dem Ergebnis geführt, daß Abweichungen von der Norm nicht festzustellen sind. Diese Feststellung läßt keine eindeutige Erklärung durch die anfangs angeführten Theorien über den Lipoidstoffwechsel bei multipler Sklerose zu, da der Gehalt des Plasmas an Lipoiden nur ein Augenblicksbild dieser auf dem Transport befindlichen Stoffe gibt, ohne daß über ihren Herkunftsort oder die im Laufe des Stoffwechsels mit ihnen vorgegangenen Veränderungen etwas ausgesagt werden kann.

Zusammenfassung.

In 16 Fällen von multipler Sklerose, 2 Fällen von Encephalomyelitis disseminata und 2 Kontrollfällen von Encephalitis chronica und Diplegia spastica infantilis wurde der Lipoid-, Gesamtphosphatid- und Lecithingehalt des Plasmas untersucht.

Die Bestimmung der Lipoide und Gesamtphosphatide erfolgte mittels der gasometrischen Mikromethode von *Kirk*, *Page* und *van Slyke*, die Lecithinbestimmung mittels der Mikromethode von *Kirk*.

Der Lipoid-, Gesamtphosphatid- und Lecithingehalt zeigt in keinem Falle eine Abweichung von der Norm.

Auszüge aus den Krankengeschichten*).

In allen Fällen war die Wa. R. in Blut und Liquor negativ.

Nr. 1. K. R., 43 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 25. VIII. 36.
Beginn der Erkrankung vor 8 Jahren, 1928, im Alter von 35 Jahren, mit Gangstörung des l. Fußes. Gang verschlechterte sich immer mehr. Juni 1936 weitere Kraftabnahme des l. Beins und starkes Schwindelgefühl.
Befund Ende Juni: spastische Dysbasie, spastische Paraparese l. stärker als r. PSR u. ASR sehr lebhaft l. > r. Fußklonus dupl. Tonus sehr vermehrt. Bauchdeckenreflexe fehlen. Romberg +. Hypästhesie und -algesie des l. Armes. Leichter Nystagmus. (Kongenit. Amblyopie.) Papillen etwas blaß. Euphorie. Liquor: 10/3 Zellen, Globulin 2—3, Albumin 30 **).
Am 29. VIII. zuerst vermerkt, Besserung der Kraft der Beine. Besserung setzte sich fort. Patient wurde am 2. X. aus dem Krankenhaus entlassen.

Nr. 2. J. N., 49 J. Diagnose: Encephalomyelitis disseminata. Blutentnahme: 25. VIII. 36.
Beginn der Erkrankung vor 9 Jahren, 1927, im Alter von 40 Jahren, unmittelbar im Anschluß an eine „Grippe" mit Parästhesien der Beine, Schmerzen im r. Hüft- und l. Schultergelenk. Schwäche der Beine, Gangstörung.
Befund nach 3 Monaten: leichte spastische Paraparese. PSR u. ASR verstärkt. Patellar- u. Fußklonus dupl. Babinski dupl. Myoklonien (Myokymien?) der Beine. Abschwächung der Bauchdeckenreflexe. Leichte Pleocytose des Liquors.
Zustand stationär bis Anfang 1935. Dann Verstärkung der Spastizität, sodaß Gehen unmöglich wurde.
Befund am 22. V. 35: Spastische Paraparese mit Kontraktur. Beinmuskulatur atrophisch, hart, gespannt. Tonus der Armmuskulatur etwas vermehrt. Sehnenreflexe lebhaft. Leichte Atrophie der kleinen Handmuskeln. Bauchdeckenreflexe fehlen.

---

*) Folgende Kopenhagener Krankenhäuser stellten ihre Patienten dankenswerterweise für die Untersuchungen zur Verfügung: Kommunehospitalet neurologische Abteilung (Fall 1, 2, 5); Rigshospitalet (Reichshospital), Abteilung B für innere Krankheiten (Fall 11, 17); Rigshospitalet, Abteilung für Nervenkrankheiten (Fall 18, 19); Almindelig Hospital og Plejestiftelse (Allgemeines Hospital und Pflegestift) (alle übrigen Fälle).

**) Albumin und Globulin sind in allen Fällen nach der Verdünnungsmethode (*Bisgaard*) bestimmt.

Im weiteren Verlauf zeigt sich Tendenz, die r. Hand in Parkinsonstellung zu halten.
17. VI. 36: Augenuntersuchung: Nystagmus, temporale Abblassung der Papillen.
Ab 1. VII. zunehmende Rigidität der Beine. Zustand sonst unverändert.

Nr. 3: A. T., 43 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 7. IX. 36.
Bis zum Auftreten der Krankheitssymptome, Alkoholabusus. (Durch Beruf als Laboratoriumsarbeiter kam Patient mit verschiedenen Chemikalien in Berührung.)
Beginn der Erkrankung von 1 ½ Jahren, 1935, im Alter von 41 Jahren, mit Schwäche und Parästhesien beider Beine. Zustand seitdem anscheinend stationär.
Befund März 1936: Extremitäten: Hyperreflexie, Tonus vermehrt. Patellar- und Fußklonus dupl. Hypalgesie der Unterschenkel. Grobe Kraft nicht herabgesetzt. Bauchdeckenreflexe vorhanden.
Gehen nur mit Hilfe eines Stockes möglich.
9. VI. Leichte Gangbesserung.
2. VII. Zustand im Ganzen besser.
11. VII. Augenuntersuchung: Papillen etwas blaß, sonst nichts Pathologisches. (Aus einem früheren Befund, Anfang 1936: l. relat. Zentralskotom für rot, r. relatives parazentrales Skotom für rot).
13. VIII. Leichter Nystagmus und Tremor der Hände.
Im weiteren Verlauf stationär.

Nr. 4. A. O. A., 41 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 7. IX. 36.
Beginn der Erkrankung vor 15 Jahren, 1921, im Alter von 26 Jahren, mit Kraftlosigkeit der Beine, Gangstörung. Vollständige Besserung: 1923—24, symptomfrei, Remission.
Neuer Schub 1924 mit Gangstörung und vorübergehender Inkontinenz. Kurzdauernde Besserung, danach fortschreitende Verschlechterung mit zunehmenden Gehbeschwerden.
1927 Gehen nur noch mit Krücken möglich. Periodenweises Doppelsehen.
1932 Gehen vollständig unmöglich.
Befund November 1935: Vollkommene Parese beider Beine. Patellar- und Fußklonus dupl., Babinski dupl. Arme: grobe Kraft herabgesetzt, Störungen der Sensibilität, hauptsächlich Tiefensensibilität. Bauchdeckenreflexe fehlen. Tremor linguae. Leichte Sprachstörung. Euphorie.
Augenuntersuchung 11. XI.: Nystagmus. Temporale Abblassung der r. Papille, Blässe der l. Papille. Zentralskotom für weiß l. Rest nach abgelaufener Abducensparese l.
9. V. 36 Liquor: 15/3 Zellen, Globulin 1—2, Albumin 45—50.
Im weiteren Verlauf Zustand unverändert.

Nr. 5. I. A., 35 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 15. IX. 36.
Beginn vor 15 Monaten, Juni 1935, im Alter von 34 Jahren, mit Parästhesien und Schwäche des r. Beins. Einige Monate später die gleichen Symptome

auch des l. Beins und Parästhesien der l. Hand. Im weiteren Verlauf bedeutende Kraftabnahme der Beine.
8. VIII.—24. VIII: Krankenhausaufenthalt mit leichter Besserung. Im Januar 1936 Abnahme des Sehvermögens des r. Auges bis zur Erblindung. Nach einer Woche Rückkehr der Sehkraft. Folgende Verschlechterung der früheren Symptome und Inkontinentia urinae.
Befund Juni: spastische Paraparese. Sehnenreflexe mittellebhaft, verbreiterte reflexogene Zone für PSR. Neigung zu Fußklonus. Babinski dupl. Tonus etwas vermehrt. Romberg +. Gang unsicher. Feiner stat. Tremor der Hände.
Augenuntersuchung: Temporaler Teil der r. Papille etwas blasser als l. Verschlechterung bis 17. VIII.: Zunahme der Spastizität, Gangverschlechterung. Zustand unverändert bis 8. IX., dann Besserung: Abnahme der Spastizität und Parese der Beine. Inkontinenz seltener. 17. X. wurde Patient aus dem Krankenhaus entlassen.

Nr. 6. J. M., 40 J. Diagnose: Encephalitis chronica (seq.). Blutentnahme: 17. IX. 36.
1916 u. 1921 Anfälle von Bewußtlosigkeit, gefolgt von hohem Fieber. 1930, 15. I.: Anfall von Bewußtlosigkeit mit Krämpfen. Patient war mehrere Tage benommen. Derzeitiger Befund: Hyporeflexie der Arme und Beine, Parese des l. Beins. Babinski dupl. Ataxie. Romberg +. Liquor o. B.
Befund 26. III.: Hemiplegia sin., Parese des l. Beins, Areflexie der Beine. Babinski dupl. Hyporeflexie der Arme. Ataxie von l. Arm u. Bein. Leichter Intensionstremor des l. Arms. Oberflächensensibilität auf der linken Seite herabgesetzt. Im weiteren Verlauf bedeutende Zunahme der Parese des l. Beins, zeitweise Dysphagie, Sphinkterstörungen. Im Dezember auch Parese des r. Beins. Seitdem fast stationär.
Befund März 1936: Vollständige Parese beider Beine. PSR schwach, ASR fehlen. Oberflächensensibilität herabgesetzt, Tiefensensibilität aufgehoben. Zustand weiterhin unverändert.

Nr. 7. H. V., 48 J. Diagnose: Encephalomyelitis disseminata chronica. Blutentnahme: 17. IX. 36.
Beginn der Erkrankung vor 17 Jahren, 1919, nach einer Influenza, mit Gangstörung, Sehstörung und Tremor der Hände. Zustand anscheinend stationär bis 1928. Damals, angeblich im Anschluß an einen Fall aus 10 m Höhe, ohne nachweisbare Verletzungen, Verschlechterung des Gehens, zeitweise Parästhesien der Beine und Schwindelgefühl.
Befund 1932: Dysbasie. Paraparese. Hyperreflexie. Babinski dupl. Teilweises Fehlen der Bauchdeckenreflexe. Nystagmus. Pupillen entrundet, reagieren nur sehr sehr schwach auf Licht und Konvergenz. Labyrinthopathie. Demenz. Leichte Pleocytose des Liquors.
Zustand seitdem fast stationär.
Augenuntersuchung Mai 1936: temporale Abblassung der r. Papille. Zentralskotom für rot rechts.

Im Mai wurde starke Gewichtszunahme festgestellt.
Grundumsatz: 58 % Benedikt. Gewichtsabnahme nach Thyreoidin
Zustand im Übrigen unverändert.

Nr. 8. N. H., 44 J. Diagnose: multiple Sklerose? Blutentnahme: 22. IX. 36.
Beginn der Erkrankung wahrscheinlich vor 17 Jahren, 1919, mit vorübergehender Erblindung des l. Auges.
Patient gibt an, Syphilis gehabt zu haben.
1927 Gehstörungen, Schmerzen in den Beinen, vorübergehende Sphinkterstörung.
Befund März 1928: Extremitäten o. B. bis auf leichte Ataxie. Bauchdeckenreflexe abgeschwächt. Romberg +. Nystagmus.
Pupille l > r., r. reagiert prompt auf Licht und Konvergenz, l. auf Konvergenz, aber nicht auf Licht. Atrophia nerv. opt. sin. am ausgesprochensten temporal.
Liquor: Wa. R. neg. (16. III., 25. V.), ebenso im Blut.
Patient wurde antiluetisch behandelt.
Befund im Juni: Hyperreflexie der Beine. Fußklonus. Babinski dupl.
August: Parästhesien in Händen und Füßen. Tremor der r. Hand, leichte spastische Paraparese.
Allgemeinbefinden recht gut, bis Januar 1929 Verschlechterung eintritt: Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Abnahme des Sehvermögens auf dem l. Auge, starker Intensionstremor.
Bis Ende 1932 Zustand ziemlich stationär. Dann wieder Verschlechterung: Zunahme der Parästhesien, Gaumenparese, vorübergehende Facialisparese. Bauchdecken- und Cremasterreflexe fehlen jetzt vollständig.
Weiterhin allmähliche Verschlechterung: zunehmende Spastizität und Parese der Beine, Sphinkterstörung.
1933 August: Pupillen reagieren normal.
1934 Februar: leichte Parese der Arme.
Im Dezember anscheinend Besserung: keine sichere Tonusvermehrung, Kraft der Beine recht gut, aber starke Ataxie und Intensionstremor des l. Arms.
Weiterhin allmähliche Verschlechterung: zunehmende Schmerzen in den Beinen, zunehmende Spastizität der Beine, psychische Veränderung.
Juli 1936 fast vollständige Parese der Beine, aber keine starke Tonusvermehrung. August: Parese der Arme, ziemliche Demenz. Weiterhin Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Konfusionsperioden. Die Verschlechterung dauert an.

Nr. 9. W. N., 40 J. Diagnose: Diplegia spastica infantilis. Blutentnahme: 30. IX. 36.
Beginn der Erkrankung vor 38 Jahren, im Alter von 2 Jahren, angeblich nach einer Kopfverletzung.

Befund 1916: Paraplegia spastica. Außerordentlich starke Rigidität. Hyperreflexie. Patellar- und Fußklonus. Babinski dupl. Spast. paret. Gang. Zunge kann nicht ausgestreckt werden. Dysarthrie. Dysmimie. Zwangslachen. Intelligenzstörung. Zeitweise Inkontinenz.
Der Zustand verschlechtert sich im Laufe der Jahre: Zunahme der Spastizität und Parese der Beine.
Befund 1936: aktive Bewegung im Knie- und Hüftgelenk nicht möglich. Leichte spastische Parese der Arme. Sonst unverändert.
Exitus letalis 4. XII. 36 an Grippe.
Pathologisch-histologische Diagnose von Gehirn und Rückenmark: multiple Sklerose.

Nr. 10. R. L., 32 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 30. IX. 36.
Beginn der Erkrankung vor 17 Jahren, 1919, im Alter von 15 Jahren, im Anschluß an eine „Grippe", mit Zittern der r. Hand, später auch des l. Beins. Zustand anscheinend stationär bis 1922, dann zunehmende Schwäche der Beine, Verstärkung des Tremors. Baldige Besserung bis auf den Tremor. 1924 wieder Verschlechterung der Symptome.
Befund September 1925: spastische Parese des r. Beins, Hyperreflexie, Klonus, Babinski, Bauchdeckenreflexe fehlen. Intensionstremor, Ataxie r., Hyp- bis Anästhesien der Körperoberfläche. Der Zustand verschlechterte sich weiter.
Befund Februar 1926: Hemiparese spast. dext. und leichtere Hemiparese spast. sin. Romberg +. Hypästhesien, Hypalgesien und Analgesien. Zentralskotom für rot und grün.
Mai 1926: Liquor: 8/3 Zellen, Pandy +.
Leichte Besserung bis Juni: Sensibilitätsstörungen verschwinden allmählich, ebenso die Parese der Arme. Dann fortgesetzte allmähliche Verschlechterung bis 1929: zunehmende Parese und Spastizität der Beine, starker Intentionstremor, leichter Nystagmus, Amblyopie.
Im September 1927 wurde temporale Atrophie der Papillen festgestellt.
Vorübergehende Fazialislähmung, zeitweise Inkontinenz.
Februar 1929: Beine fast vollständig paretisch, starke Rigidität.
März 1929—April 1930 Remission: Abnahme der Parese und des Tremors. Darauf wieder allmähliche Verschlechterung: zunehmende Rigidität der Beine und starker Intentionstremor, Dysphagie, starker Nystagmus, völlige Inkontinenz. Im März 1931 vorübergehende leichte Parese der Arme, im Dezember unwillkürliche Kontraktionen und gleichzeitig einsetzender starker Tremor der Extremitäten. Februar 1933: Verschlechterung der Sprache, die im März als skandierend angegeben wird.
Zustand bis 1936 etwas wechselnd, fast stationär, zuletzt wohl ganz langsame Verschlechterung.

Nr. 11. E. F., 25 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 10. X. 36.
Beginn der Erkrankung vor ca. einem Jahr, mit lanzinierenden Schmerzen im l. Unterarm und Fingern der l. Hand. Vor $\frac{1}{2}$ Jahr auch Schmerzen im l. Oberschenkel. In den letzten Monaten, Schwäche des l. Beins und Koor-

dinationsstörungen beim Gehen, Schwindelgefühl, Abnahme der Sehkraft und Sphinkterstörungen.
Befund 30. IX. 36: leichte Spastizität der Beine. Hyperreflexie. Fuß- und Patellarklonus. Bauchdeckenreflexe fehlen. Romberg +. Nystagmus.
8. X. Liquor: 2/3 Zellen, Albumin 20, Globulin < 1, Wa. R. neg.
28. X. auf eigenen Wunsch aus dem Krankenhaus entlassen, bis dahin Zustand anscheinend unverändert.

Nr. 12. K. N., 35 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 12. XII. 36.
Beginn der Erkrankung vor 7 Jahren, Ende 1929, im Alter von 28 Jahren, mit Gangstörung, Gedächnis- und Sprachstörungen.
Befund Mai 1930: Hyperreflexie der Beine. Babinski dupl. Gang etwas spastisch. Bauchdeckenreflexe fehlen. Romberg +. Nystagmus. Leichte Sprachstörung. (Chorioretinitis dupl., keine Anhaltspunkte für Lues oder Tuberkulose.)
Allmähliche Verschlechterung des Zustandes: Januar 1933 sind folgende Symptome vorhanden: Gang schlechter als früher, Sehschärfe hat abgenommen, Tremor und Schmerzen im l. Arm, Intentionstremor, zeitweises Schwindelgefühl, zeitweise Inkontinenz, Zwangsemotionen, skandierende Sprache, temporale Abblassung der Papillen. Juni: vorübergehende Hypästhesie und Hypalgesie der Unterschenkel. Juli: zunehmende Kontrakturstellung und Atrophie des r. Beins.
Zustand recht stationär bis zur Januar 1934 eintretenden Besserung: abnehmende Spastizität, keine Kontrakturstellung mehr. Mai: auch keine Sphinkterstörungen mehr und Zwangsemotionen seltener. Der Zustand bleibt dann ziemlich stationär, bis November 1935 wieder eine Verschlechterung einsetzt: Spastizität der Beine nimmt zu, zeitweise Inkontinenz. Zustand wieder stationär, bis März 1936 bedeutende spast. Parese des r. Unterarms auftritt. Es entwickelt sich eine zunehmende psychische Veränderung, sonst bleibt der Zustand weiterhin stationär.

Nr. 13. B. L., 40 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 12. X. 36.
Beginn der Erkrankung vor 18 Jahren, 1918, im Alter von 22 Jahren, unmittelbar nach „Grippe", mit einer leichteren Parese des l. Beins. Bis 1921 sechs Anfälle von heftigem Schwitzen, Müdigkeit und leichten Lendenschmerzen, ohne Temperaturerhöhung. Nach fieberhafter „Grippe", 1921, stärkere Parese des bis dahin gesunden rechten Beins als des linken und Parästhesien.
Befund Mai 1922: r. Bein: spastische Parese, Hyperreflexie, Babinski, Ataxie, Sensibilität etwas herabgesetzt. Leichte Parese des l. Beins. Starke Ataxie der Arme. Bauchdecken- und Cremasterreflexe fehlen. Ausgebreitete Hypästhesie und Analgesie der Körperoberfläche. Zwangslachen. Zeitweise Tremor beim Gehen. Schwindelgefühl.
Bis Oktober nimmt die Parese des r. Beins zu, dann wieder Besserung. Im Laufe des Jahres verschwinden die Sensibilitätsstörungen. Im Dezember, Vermerk, daß Bauchdeckenreflexe vorhanden.
Allmähliche Verschlechterung des Zustandes bis Dezember 1924.

Im Januar 1923 Auftreten von Schwindel und Nystagmus, im Februar leichte Hörstörung, wahrscheinlich auf Affektion des Akustikus beruhend. Zunahme der Parese des r. Beins, Parästhesien, vorübergehend Sensibilitätsstörungen. Euphorie.
Dezember 1924 bis Oktober 1926 Besserung: Abnahme der Parese, weniger Zwangsemotionen, zeitweise Schwindelgefühl, sonst stationär. — November 1925 Fehlen der Bauchdeckenreflexe festgestellt. —
Oktober 1926 Auftreten von myoklonischen Zuckungen in den Armen und grobem statischem Tremor der Beine.
Weitere allmähliche Verschlechterung des Zustandes.
1928 tritt Urininkontinenz auf.
Februar 1930, im Anschluß an eine fieberhafte Angina, vollständige Parese beider Beine und Spastizität der Arme. Die Parese bessert sich anscheinend nach kurzer Zeit wieder.
Zustand bis Anfang 1934 verhältnismäßig gut, dann Gangverschlechterung.
Befund März: Ganz leichte Parese der Beine l. > r. Hyperreflexie. Fußklonus l. Babinski dupl. Hypästhesie l. > r. Hyperreflexie der Arme, keine Tonusvermehrung, leichter Intensionstremor, Herabsetzung der Sensibilität an den Handflächen. Häufig Zwangslachen. Inkontinenz.
Weitere Verschlechterung: Nystagmus und Internusparese l.
Befund November 1935: völlige Parese der Beine, Muskulatur atrophisch, PSR verstärkt r., Babinski dupl. Ausgesprochener Intensionstremor der Arme, Hyperreflexie r., Bauchdeckenreflexe fehlen. Kein Nystagmus.
1936 zunehmende Inkontinenz und Demenz, sonst Zustand unverändert.
Letzte Augenuntersuchung 20. II. 35: r. Auge: Papille etwas blaß, l. Auge: von Jugend an blind. Myopia excessiva mit deformierter Papille, temporalem Konus und chorioidealen Veränderungen. Funktionelles Doppelsehen.
1926, -27, -30, -34 je einmalig: Zucker im Urin gefunden worden.

Nr. 14. M. K., 47 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 13. X. 36.
Beginn der Erkrankung vor 17 Jahren, 1919, im Alter von 30 Jahren, mit Parästhesien in den Fingern der l. Hand und Oberschenkeln, und Gangstörung.
Befund 1919: Paraparesis spastica.
Der Zustand verschlechterte sich allmählich. Steifheit der Beine nahm zu.
Befund 1923: Spastische Tetraplegie, besonders der Beine. Fußklonus. Babinski. Bauchdecken- und Cremasterreflexe fehlen. Nystagmus.
Der Zustand verschlechterte sich weiter: 1926—28: Doppelsehen; 1930: zunehmende Müdigkeit und Steifheit der Extremitäten, leichte Sprachstörung. 1934 konnte Patient nicht mehr gehen. Weiter zunehmende Steifheit der Beine, Herabsetzung der Kraft in der r. Hand, Parästhesien beider Hände, Sphinkterstörungen, Dysphagie.
Befund März 1935: Hochgradige spastische Parese der Beine. Parese und Rigidität am stärksten r. Spastische Parese der Arme mit Kontraktur des r. Arms. Hypalgesie und leichter Intentionstremor des l. Arms. Bauchdeckenreflexe fehlen. Leichter Nystagmus. Sprachstörung.
Im November: Verschlechterung des Sehvermögens.

Besserung des Zustandes Dezember bis Februar 1936: Abnehmende Parese und Spastizität der Beine. Zustand stationär bis Juli, von da an wieder Verschlechterung: zunehmende Spastizität der Beine, zeitweise Inkontinenz, zunehmende Demenz.

Nr. 15. J. P., 53 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 14. X. 36.
Beginn der Erkrankung vor 20 Jahren, 1916, im Alter von 33 Jahren, mit Augenmuskellähmung, Doppelsehen, Parästhesien der r. Seite und Schwäche des r. Arms.
Im Krankenhaus wurde Abducensparese l. festgestellt, die sich während des sechswöchigen Aufenthalts weitgehend besserte. Das Doppelsehen verschwand nach drei Monaten. 1917 vorübergehend Sehschwäche. 1919 Kraftlosigkeit der Arme und Beine, Parästhesien der Hände und Füße, Nystagmus. Besserung mit vollständiger Remission bis 1923. Dann Hemiparese l., die sich nach 2 Monaten wieder verlor.
1925 neuer Schub. Befund: Hemiparesis spast. sin. Babinski dupl. Temporale Atrophie der Papillen. Besserung bis auf Bestehenbleiben einer leichten linksseitigen Spastizität.
1926 wieder Zunahme der Spastizität und Parese, Wiederauftreten des Nystagmus.
1927 plötzlich auftretende paretische Anfälle des r. Beins, Zunahme der Spastizität. Zustand des l. Beins bleibt unverändert, der des rechten bessert sich gut.
Im weiteren Verlauf, allmähliche Verschlechterung: Zunahme der Parese und Spastizität der Beine, zeitweise Inkontinenz.
Befund Januar 1936: Paraparesis spast., fast vollständige Parese der Beine. Rigidität, Hyperreflexie, Fußklonus, Babinski dupl. Bauchdeckenreflexe fehlen, Nystagmus. Skandierende Sprache. Zwangsemotionen. Euphorie. Zustand recht stationär bis Juni 36 Parese der Hände eintritt. Die Sprache wird jetzt als natürlich bezeichnet.
Seit Mitte August wechselnde Herzbeschwerden auf Grund eines organischen Leidens. Neurologischer Zustand anscheinend stationär.

Nr. 16. H. N., 53 J. Diagnose: m. S., Tumor hypophyseos? Blutentnahme: 14. X. 36.
Beginn der Erkrankung vor 11 Jahren, 1925, im Alter von 42 Jahren, mit Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Doppelsehen, langsam fortschreitender Lähmung der Beine und stärkerer Gewichtszunahme. Oligo- und Hypomenorrhoe.
Befund 1925: Adipositas (Gewicht: 121 kg). Hyperreflexie der Beine. Babinski. Paresis m. obliq. sup. dext. Röntgenbefund: Sella turcica in allen Richtungen vergrößert, fast circulär, Durchmesser: 16 mm.
Der Zustand verschlechterte sich: Zunahme der Parese, sodaß 1927 Gehen unmöglich. Abnahme der Sehkraft und des Gehörs.
Befund 1929: vollkommene Parese der Beine, Hyperreflexie, Babinski, Parese d. Arme, besonders r., Dysdiadochokinese. Bauchdeckenreflexe fehlen. Nystagmus. Oculomotoriusparese. Amblyopie. Diplopie. Auffallende Blässe der Papillen. Farbenauffassung temporal eingeschränkt.

Gehör r. stark herabgesetzt. Sprache undeutlich. Zwangsweinen. Adipositas. Grundumsatz: 95 % (Benedikt). Röntgenbefund der Sella turcica wie früher, keine Zeichen von Destruktion.
Liquor: 4/3 Zellen, Albumin 12, Globulin 0 (1 ?).
Weitere Verschlechterung: 1930 vollkommene Inkontinenz; 1931 Dysphagie und fast vollständige Parese des r. Arms. Augenbewegungen jetzt frei.
Ende 1933 tritt Sprachstörung auf, wieder Nystagmus.
Augenuntersuchung August 1933: Geringe Insuffizienz bei der Abduktion, Nystagmus, Pupille l. > r. Pupillen reagieren sehr träge auf Licht und Konvergenz. Papillen verschleiert, atrophisch mit dünnen Gefäßen.
Röntgenbefund März 1933: Sella turcica tief und recht groß, anscheinend leicht pathologisch, aber Form im Übrigen bewahrt und Dorsum sellae nicht destruiert.
Verlauf weiterhin stationär.

Nr. 17. J. J., 41 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 19. X. 36.
Beginn der Erkrankung wahrscheinlich vor 2 Jahren, 1934, mit 2—3monatiger Periode von starker allgemeiner Müdigkeit.
Seit März 1936 wieder allgemeine Müdigkeit und Schwäche, dazu Kopfdruck, mangelhafte Beherrschung der Bewegungen, Gangstörung, Parästhesien.
Befund 30. IX. 1936: PSR l. verstärkt. Hyperreflexie der Arme, besonders r., Bauchdecken- und Cremasterreflexe fehlen. Romberg (+). Gang taumelnd und breitspurig.
Liquor: 7. X.: 2/3 Zellen, Globulin > 1, Albumin 13.
Befund 12. X.: leichte Parese des r. Beins, Hyperreflexie des r. Arms. Spastischer Gang.
22. X.: Starke Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit, die im Laufe einer Woche verschwinden. Sonst Zustand unverändert.

Nr. 18. H. N., 24 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 22. X. 36.
Beginn der Erkrankung vor 3 Jahren, 1933, im Alter von 21 Jahren mit leichtem Schwächegefühl und Muskelschmerzen der Beine. Mitte August 1936 bekam Patient einen Hufschlag gegen den Kopf, oberhalb und seitlich vom l. Auge, ohne daß Patient diesem Ereignis damals besondere Bedeutung beilegte. 10 Tage später traten Schmerzen hinter dem linken Bulbus auf, nach weiteren 8 Tagen, Flimmern und verschleiertes Sehen vor dem l. Auge, ganz wenig auch vor dem rechten.
Augenuntersuchung 18. IX. 36: Neuritis nerv. opt. sin. Konzentr. Einengung für rot auf beiden Augen.
Befund 30. IX. 36: Bicepsreflex r. äußerst schwach, linker fehlt. PSR l. > r., erweiterte reflexogene Zone l. ASR lebhaft, l. > r. Fußklonus l. Babinski dupl. Leichte Spastizität und Ataxie der Beine. Bauchdeckenreflexe vorhanden. Sehschärfe herabgesetzt, am meisten l. Leichter rhythmischer Nystagmus.
Röntgenaufnahme des Schädels o. B.

3. X. wurde leichte Ataxie und Dysdiadochokinese des l. Arms festgestellt; 5. X. kein Nystagmus mehr. Andeutung von Intentionstremor der Arme. Am 15. X. klagt Patient über Verschlechterung des Sehens, sonst Zustand in den folgenden Wochen unverändert.
Augenuntersuchung 2. XI.: Pupille r. > l., linke etwas entrundet und auf Licht etwas träger reagierend als rechte; temporale Abblassung der l. Papille. Links parazentrales Skotom für rot, zentrales Skotom für weiß.
Seit der Krankenhausaufnahme, 30. IX. 36, sind subfebrile Temperaturen festgestellt worden, die wahrscheinlich auf das Bestehen einer alten Hilustuberkulose zurückzuführen sind.

Nr. 19. A. C. A., 35 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 22. X. 36.
Beginn der Erkrankung ungefähr vor 10 Jahren, mit Schwäche beider Beine, die nach und nach, sehr langsam, zunahm. Seit 1934 deutliche Verschlechterung, mit Hinzutreten von Sphinkterstörung.
Befund 10. X. 36: starke Parese der Beine. Tonus sehr vermehrt, Hyperreflexie, Fußklonus und Babinski dupl. Leichte Parese und Tonusvermehrung der Arme, Hyperreflexie. Bauchdeckenreflexe fehlen. Leichter Nystagmus. Romberg +. Leichte Demenz und Euphorie.
Augenuntersuchung 16. X.: leicht unscharfe Papillengrenzen, kaum pathologisch; im übrigen o. B.
Liquor 17. X.: 1/3 Zellen, Globulin 0—1, Albumin 12, Pandy (+). Patient wurde am 13. XI. aus dem Krankenhaus entlassen, bis dahin Zustand stationär.

Nr. 20. O. L., 58 J. Diagnose: m. S. Blutentnahme: 24. X. 36.
Beginn der Erkrankung wahrscheinlich vor 24 Jahren, 1912, damals trat häufig Aphasie auf, später nie wieder.
1922—32 zunehmende Schwäche der Extremitäten, besonders l., und Tremor. Gangstörung durch Steifheit des l. Beins. Später auch Herabsetzung der Sensibilität in den Fingern und Zehen.
Befund März 1932: Hyperreflexie der Beine. Ausgesprochene Rigidität des l. Beins. Fußklonus und Babinski dupl. Adiadochokinese l. Rigidität des l. Arms. Ruhetremor der Arme. Bauchdecken- und Cremasterreflexe fehlen. Leichte Verschlechterung des Zustands. Befund September 1933: Bedeutende Parese und deutliche Muskelatrophie des l. Beins. PSR l. > r. Babinski dupl. Fuß- und Patellarklonus l. Fußklonus r. Hyperreflexie der Arme. Intentionstremor des l. Arms. Bauchdeckenreflexe fehlen. Romberg +. Nystagmus.
Gehbeschwerden nehmen allmählich zu, sonst anscheinend stationärer Zustand, bis Mai 1936 im Anschluß an eine Erkältung eine leichte Verschlechterung eintritt: Rigidität der Beine und des l. Arms, Gang sehr beschwerlich, sonst wie früher.
Ab 11. VII. leichte Gangbesserung, im Übrigen Zustand anscheinend stationär.

Für die Anregung zu dieser Arbeit und ihre Ermöglichung, durch die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Laboratorium, bin ich Herrn Professor *Warburg*, Kopenhagen, zu allergrößtem Dank verpflichtet.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. *Kirk*, Kopenhagen, bestens danken für die Unterweisung in den verschiedenen angewandten Untersuchungstechniken.

Herrn Professor *Bing*, Basel, danke ich vielmals für die Erteilung seines Votums.

Literaturangabe:

1. *Marburg, O.:* Jb. Psychiatr. 27, 211, 1906 (zitiert nach Steiner, G., Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych. 68, 1933).
   Marburg O.: Multiple Sklerose. Aus dem Handbuch der Neurologie, herausgegeben von Lewandowsky, M. 2. Bd. 1911.
2. *Brickner, R. M.:* Arch. Neur. and Psych. 23, 715, 1930.
3. *Weil, A.:* Journ. Amer. med. Assoc. 97, 1587, 1931.
4. *Brickner, R. M.:* Bull. Neur. Inst. N.Y. 1, 105, 1931.
5. *Brickner, R. M.:* Bull. Neur. Inst. N.Y. 2, 119, 1932.
6. *Brickner, Watters, Wexler, Soltz:* Bull. Neur. Inst. N.Y. 4, 656, 1936.
7. *Weil, A.* and *Cleveland, D. A.:* Arch. Neur. and Psych. 27, 375, 1932.
8. *Crandall, L. A.* and *Cherry, J. S.:* Arch. Neur. and Psych. 27, 367, 1932.
9. *Weil, A.* and *Crandall, L. A.:* Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 140, 577, 1932.
10. *Laignel-Lavastine, M.* et *Koressios, N. T.:* Rev. Neurol. 64, 911, 1935.
11. *Weinberg, M. H.:* Journ. Nerv. and Ment. Dis. 79, 264, 1934.
12. *Kirk, E., Page, I. H.,* and *van Slyke, D. D.:* Journ. Biol. Chem. 106, 203, 1934.
13. *Kirk, E.:* Microdetermination of Lecithin by titrimetric choline estimation. Noch nicht veröffentlicht.
14. *Bloor, W. R.:* Journ. Biol. Chem. 82, 273, 1929.
15. *van Slyke, D. D., Page, I. H.,* and *Kirk, E.:* Journ. Biol. Chem. 102, 635, 1933.
16. *Roman, W.:* Biochem. Zeitschr. 219, 218, 1930.
17. *Maclean* and *Maclean:* The lipins. N.Y. 1927.
18. *Page, I. H., Kirk, E., Lewis, W. H., Thompson, W. R.,* and *van Slyke, D. D.:* Journ. Biol. Chem. 111, 613, 1935.
19. *Kirk, E.:* Is lecithin a normal constituent of human plasma and red blood cells? Noch nicht veröffentlicht.